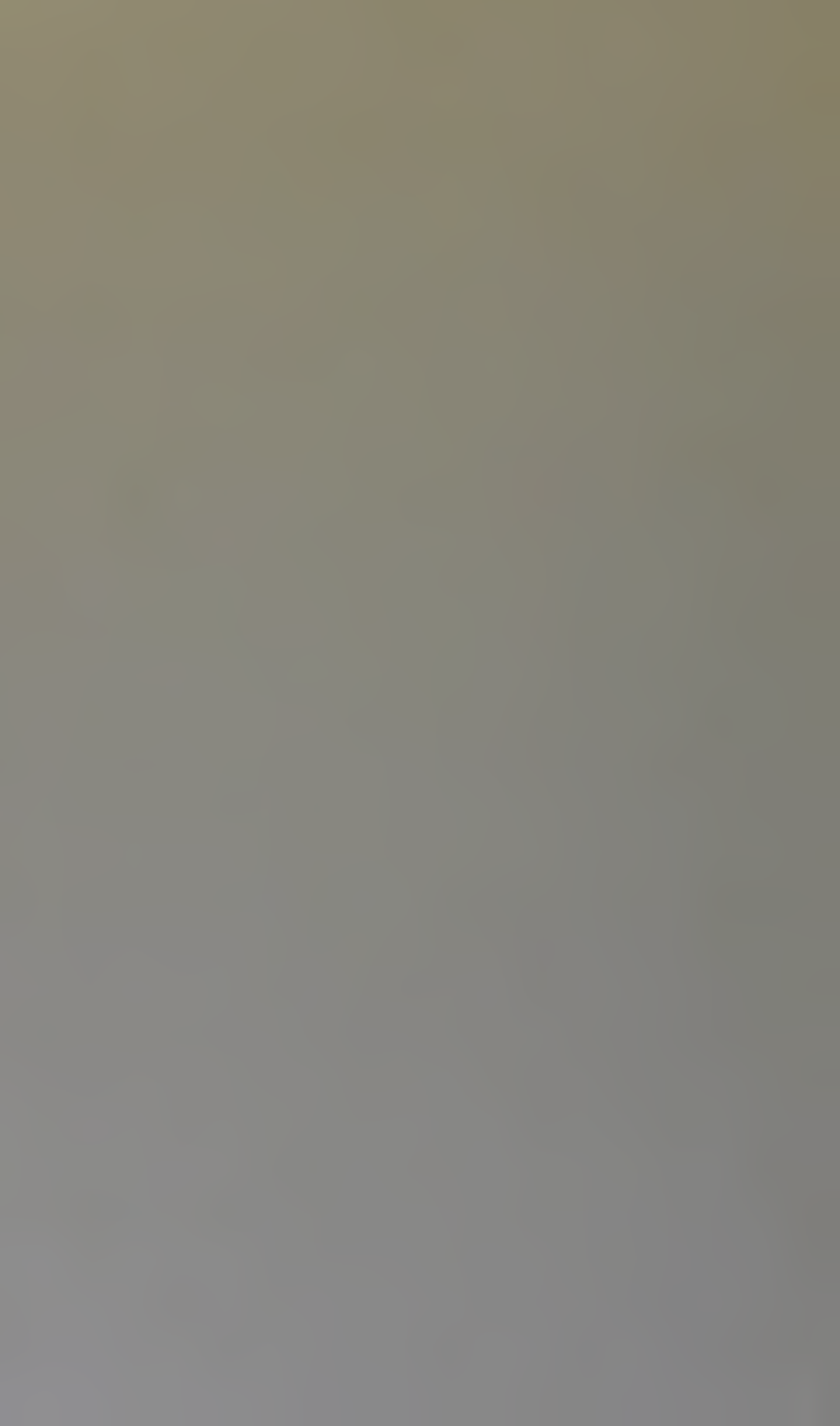




(Chemisches Laboratorium der K. Thierärztl. Hochschule in Hannover.)



Weiteres

über

die Schwefelsäure-Bildung im Organismus.

Von

William J. Smith.



Bonn, 1894.

Separat-Abdruck aus dem Archiv für die ges. Physiologie Bd. 57.

Verlag von Emil Strauss.




ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
-1 JAN
LIBRARY

(Chemisches Laboratorium der Königl. Thierärztl. Hochschule in Hannover.)

Weiteres über die Schwefelsäure-Bildung im Organismus.

Von

William J. Smith.

Die einzigen aus den von mir untersuchten schwefelhaltigen organischen Substanzen — und darunter waren so verschiedenartige Körper wie ein Sulfid, ein Sulfon, ein Mercaptol, ein Thioaldehyd und eine Thiosäure — deren Schwefel beim Durchgange durch den Organismus wesentlich zu Schwefelsäure oxydirt worden ist, sind die Thiosäuren. Es wurde weiter von Heffter[1]) gefunden, dass Thiophen, welches keine Thiosäure ist, keine Zunahme des Schwefels im Harn verursacht, während Cystein, welches, wie Baumann bewiesen, die Constitution von einer Amidothiosäure hat, durch Goldmann[2]) eingegeben, $^2/_3$ seines Schwefels als Schwefelsäure ausscheiden liess. Die Sulfosäuren, welche sich von den Thiosäuren dadurch unterscheiden, dass der Schwefel darin 6- statt 2-werthig ist, und dass seine Affinitäten mit Kohlenstoff, Hydroxyl und Sauerstoff, statt Kohlenstoff und Wasserstoff, gesättigt sind, werden in der Regel im Körper nicht oxydirt, z. B. Aethylsulfosäure, Taurin (Amidoäthylsulfosäure), Sulfanilsäure, Benzolsulfosäure und Phenolsulfosäure wurden von Salkowsky[3]) gegeben, ohne im Harn Schwefelsäure zu liefern, während bei Aethylendisulfosäure die unbedeutende Zunahme in der Menge von Schwefelsäure augenscheinlich als in das Gebiet der normalen Schwankungen gehörig angesehen wurde. Mit Isäthionsäure (Oxyäthylsulfosäure) aber fand Salkowsky eine Zunahme von

---

1) Pflügers Archiv Bd. 39. S. 420.

2) Zeitschr. f. physiolog. Chem. Bd. 9. S. 260.

3) Pflüger's Archiv Bd. 4. S. 92. Bd. 39. S. 209 und Virchow's Archiv Bd. 58. S. 460. Bd. 66. S. 315.

Versuch mit Isäthionsaurem Natron.

Eine Hündin, $7^1/_2$ Kilo schwer. Katheterisirt täglich 12,30 Nachmittags, und gleich darauf mit 170 gr Hundekuchen und 500 gr Wasser gefüttert. 1 gr Isäthionsaures Natron, in Wasser gelöst, subcutan injicirt, am 16. und am 18. Decbr., 12,45 Nachmittags. (2 gr Isäthionsaures Natron = 0,4324 gr Schwefel.)

Datum 1893	Harnmenge in 24 Stunden ccm	Specifisches Gewicht 1)	Stickstoffausscheidung in 24 Stunden gr	Gesammtschwefel-Ausscheidung in 24 Stunden. gr	Schwefelausscheidung, in Form 2) von Schwefelsäure, in 24 Stunden gr
Vor					
Decbr. 13	325	1010	3,9200	0,1380	0,0670
„ 14	351	1010	3,1800	0,1240	0,0710
„ 15	554	1012	4,6200	0,1584	0,1000
„ 16	467	1013	4,2875	0,1480	0,0940
Summa	1697		16,0075	0,5684	0,3320
Pro Tag im Mittel	424		4,0018	0,1421	0,0830
Nach					
Decbr. 17	408	1014	4,2875	0,3540	0,1170
„ 18	346	1012	3,9725	0,1280	0,0810
„ 19	355	1013	4,0337	0,3160	0,1160
„ 20	435	1013	3,9462	0,1400	0,0910
Summa	1544		16,2399	0,9380	0,4050
Pro Tag im Mittel	386		4,0599	0,2345	0,1012

In 4 Tagen

		Gesammtschwefel gr	Schwefel in Form von Schwefelsäure. gr	Stickstoff gr
Decbr. 17, 18, 19, 20	Nach	0,9380	0,4050	16,2399
„ 13, 14, 15, 16	Vor	0,5684	0,3320	16,0075
		Zunahme 0,3696	Zunahme 0,0730	Zunahme 0,2324

1) Das specifische Gewicht ist das des Harns mit destillirtem Wasser bis zu einem constanten Volum verdünnt.
2) Sulfat plus Aetherschwefelsäure.

Schwefelsäure. Da diese Substanz als eine Sulfosäure eine Ausnahmestelle einnimmt, so habe ich damit einen Versuch gemacht, um die Oxydation des Schwefels derselben, mit derjenigen der Thiosäuren und anderen SH enthaltenden Körpern zu vergleichen, wenn alle in ziemlich gleichen Dosen eingeführt werden. S. Tab. S. 419.

Es ist klar, dass bei gleichmässiger Eiweisszersetzung — durch gleichmässige Stickstoff-Ausscheidung angezeigt — Schwefelsäurezunahme entsteht, welche der Oxydation der Isäthionsäure zuzuschreiben ist. So wurde bei einer Gesammtschwefelmenge von 0,5684 gr binnen einer Normalperiode von 4 Tagen die Menge während einer gleichen Isäthionsäure-Periode 0,9380 gr, d. h. es fand eine Zunahme von 0,3696 gr statt, während die Zahlen für den Schwefel in der Form von Schwefelsäure 0,3320 gr und 0,4050 gr sind, also eine Zunahme von 0,0730 gr. Da also 0,3696 : 0,0730 = 100 : 19,7, so sind 19.7% des absorbirten Schwefels zu Schwefelsäure oxydirt worden. Salkowsky beobachtete bei anderen Dosen eine Oxydation von 29,2 %.

Obwohl sämmtliche Thiosäuren eine SH Gruppe enthalten, so hat diese Gruppe nicht in allen dieselbe Stelle, z. B. in Carbaminthiosäure ersetzt dieselbe in der Carboxylgruppe die Hydroxyl, während sie in Thioglycolsäure eine solche Position im Molecüle hat, dass die Substanz zugleich eine Säure und ein Mercaptan ist; und beim Vergleichen von Körpern wie Thioglycolsäure $\left(\begin{array}{l} CH_2-SH \\ | \\ COOH \end{array}\right)$, Monothioglycol $\left(\begin{array}{l} CH_2-SH \\ | \\ CH_2-OH \end{array}\right)$ und Aethyl-Mercaptan $\left(\begin{array}{l} CH_2-SH \\ | \\ CH_3 \end{array}\right)$ erfahren wir, dass man, obwohl alle Mercaptane sind, doch von ihnen, infolge der verschiedenen Negativität der Gruppen mit welchen die SH in den verschiedenen Fällen verbunden ist, nicht ein gleiches Verhalten im Organismus erwarten darf: das Aethylmercaptan z. B. würde im Stande sein, Einflüssen zu widerstehen, welche Monothioglycol, und a fortiori Thioglycolsäure zersetzen würden.

Diese auf theoretischer Basis ruhende Erwartung gewinnt durch das, was über die Oxydation des Aethylmercaptans bekannt ist, an Wahrscheinlichkeit, da bei dieser Substanz bei Behandlung mit Salpetersäure sich die Valenz des Schwefels ändert, und drei Atome Sauerstoff aufgenommen werden, doch ohne dass die Bindung

Erster Versuch mit Natriumäthylmercaptid.

Eine Hündin, ungefähr 6 Kilo schwer. Katheterisirt täglich 2 Uhr Nachmittags. Tägliches Futter 110 gr Kuchen, $1/4$ Liter Milch und 220 ccm Wasser 4 Uhr Nachmittags. Erhielt von Natriumäthylmercaptid am 17. November 0,2511 gr, am 18. 0,2532 gr, am 19. 0,2507 gr, am 20. 0,3500 gr und am 21. 0,4876 gr, 10 Uhr Vorm. — (1,5926 gr Natriumäthylmercaptid = 0,6067 gr Schwefel.)

Datum 1892	Harnmenge in 24 Stunden ccm	Specifisches Gewicht[1])	Stickstoffausscheidung in 24 Stunden gr	Gesammtschwefelausscheidung in 24 Stunden gr	Schwefelausscheidung, in Form[2]) von Schwefelsäure, in 24 Stunden gr
Vor					
Novbr. 14	395	1011	3,9600	0,2175	0,1670
„ 15	408	1013	4,5120	0,2225	0,1900
„ 16	420	1012	4,2480	0,2800	0,1860
„ 17	382	1012	4,0480	0,2325	0,1710
Summa	1605		16,7680	0,9525	0,7140
Pro Tag im Mittel	401		4,1920	0,2381	0,1785
Nach					
Novbr. 18	452	1013	4,5040	0,3175	0,2340
„ 19	404	1012	4,2000	0,2625	0,1860
„ 20	382	1010	3,2000	0,2225	0,1560
„ 21	390	1012	3,8400	0,2900	0,2020
Summa	1628		15,7440	1,0925	0,7780
Pro Tag im Mittel	407		3,9360	0,2731	0,1945
Novbr. 22	359	1011	3,7174	0,3033	0,2006
„ 23	435	1012	4,1974	0,2658	0,1916
„ 24	407	1013	4,4374	0,2858	0,2036
„ 25	421	1014	4,6958	0,2926	0,2342
Summa	1622		17,0480	1,1475	0,8300
Pro Tag im Mittel	405		4,2620	0,2868	0,2075

In 4 Tagen

		Gesammtschwefel gr	Schwefel in Form von Schwefelsäure gr	Stickstoff gr
Novbr. 18, 19, 20, 21	Nach	1,0925	0,7780	15,7440
„ 14, 15, 16, 17	Vor	0,9525	0,7140	16,7680
		Zunahme 0,1400	Zunahme 0,0640	Abnahme 1,0240
Novbr. 22, 23, 24, 25	Nach	1,1475	0,8300	17,0480
„ 14, 15, 16, 17	Vor	0,9525	0,7140	16,7680
		Zunahme 0,1950	Zunahme 0,1160	Zunahme 0,2800

1) Das specifische Gewicht ist das des Harns mit destillirtem Wasser bis zu einem constanten Volum (500 ccm) verdünnt.

Zweiter Versuch mit Natriumäthylmercaptid.

Dieselbe Hündin, welche statt 110 gr 180 gr Kuchen täglich zu sich nahm, sonst gleich gefüttert und katheterisirt wurde, erhielt von Natriumäthylmercaptid am 19. Decbr. 0,98292 gr, am 20. 1,0003 gr, am 21. 1,0030 gr, am 22. 1,0045 gr und am 23. 0,9990 gr, 11 Vorm. (4,9896 gr Natriumäthylmercaptid = 1,9008 gr Schwefel.)

Datum. 1892	Harnmenge in 24 Stunden ccm	Specifisches Gewicht[1])	Stickstoffausscheidung in 24 Stunden gr	Gesammtschwefelausscheidung in 24 Stunden gr	Schwefelausscheidung in Form[2]) von Schwefelsäure in 24 Stunden gr
Vor					
Decbr. 16	358	1017	4,7760	0,2580	0,2020
" 17	258	1016	4,8160	0,2260	0,1820
" 18	383	1015	4,0240	0,1980	0,1640
Summa	999		13,6160	0,6820	0,5480
Pro Tag im Mittel	333		4,5386	0,2273	0,1826
Nach					
Decbr. 19	294	1016	4,9440	0,3260	0,1990
" 20	362	1016	4,6640	0,3960	0,2480
" 21	365	1017	4,9520	0,4220	0,2710
Summa	1021		14,5600	1,1440	0,7180
Pro Tag im Mittel	340		4,8533	0,3813	0,2393
Decbr. 22	366	1016	4,5040	0,3700	0,2380
" 23	340	1017	4,9520	0,4260	0,2650
" 24	302	1017	5,7837	0,4200	0,2490
Summa	1008		15,2397	1,2160	0,7520
Pro Tag im Mittel	336		5,0799	0,4053	0,2506

In 3 Tagen

		Gesammtschwefel gr	Schwefel in Form von Schwefelsäure gr	Stickstoff gr
Decbr. 19, 20, 21	Nach	1,1440	0,7180	14,5600
" 16, 17, 18	Vor	0,6820	0,5480	13,6160
		Zunahme 0,4620	Zunahme 0,1700	Zunahme 0,9440
Decbr. 22, 23, 24	Nach	1,2160	0,7520	15,2397
" 16, 17, 18	Vor	0,6820	0,5480	13,6160
		Zunahme 0,5340	Zunahme 0,2040	Zunahme 1,6237

1) Das specifische Gewicht ist das des Harns mit destillirtem Wasser bis zu einem constanten Volum (500 ccm) verdünnt.
2) Sulfat plus Aetherschwefelsäure.

Versuch mit Aethylmercaptan.

Dieselbe Hündin, von $7\frac{1}{2}$ Kilo Gewicht, welche zum Versuch mit Isäthionsaurem Natron gebraucht wurde, erhielt täglich 12,30 Nachm. 170 gr Kuchen und 500 ccm Wasser, und am 27. December 11,30 Vorm. 1,0219 gr Aethylmercaptan in Kapseln. Katheterisirt täglich 12,30 Nachm.

(1,0219 gr Aethylmercaptan = 0,5274 gr Schwefel.)

Datum 1893	Harmenge in 24 Stunden ccm	Spec. Gewicht[1]	Stickstoffausscheidung in 24 Stunden gr	Gesammtschwefelausscheidung in 24 Stunden gr	Schwefelausscheidung in Form[2] v. Schwefelsäure in 24 Stunden gr
Vor					
Decbr. 24	429	1015	4,8387	0,1740	0,1120
„ 25[3]	426	1013	4,2140	0,1480	0,0960
„ 26	432	—	4,2140	0,1480	0,0960
Summa	1287		13,2667	0,4700	0,3040
Pro Tag im Mittel	429		4,4222	0,1566	0,1013
Nach					
Decbr. 27	380	1014	4,3575	0,1740	0,1150
„ 28	318	1013	5,1975	0,2740	0,1840
„ 29	385	1014	4,4012	0,1560	0,0990
Summa	1083		13,9562	0,6040	0,3980
Pro Tag im Mittel	361		4,6520	0,2013	0,1326

In 3 Tagen

		Gesammtschwefel gr	Schwefel in Form von Schwefelsäure gr	Stickstoff gr
Decbr. 27, 28, 29	Nach	0,6040	0,3980	13,9562
„ 24, 25, 26	Vor	0,4700	0,3040	13,2667
		Zunahme 0,1340	Zunahme 0,0940	Zunahme 0,6895

1) Das specifische Gewicht ist das des Darms mit destillirtem Wasser bis zu einem constanten Volum (500 cbm) verdünnt.
2) Sulfat plus Aetherschwefelsäure.
3) Dazu von zwei Tagen zusammen genommen.

zwischen dem Schwefel und dem Kohlenstoff gelöst wird. Die so gebildete Aethylsulfosäure ist so beständig, dass sie der weiteren Wirkung der Salpetersäure sogar, wenn diese heiss ist, widersteht; und wie schon erwähnt, im Körper eingeführt, keine weitere Oxydation erfährt. Unter diesen Umständen schien es höchst unwahrscheinlich, dass Mercaptane der Formel $C_nH_{2n+1}HS$ der von mir bei den Thiosäuren beobachteten Regel folgen würden, nach der Substanzen, die eine SH Gruppe enthalten, beim Durchgange durch den Organismus Schwefelsäure liefern.

Mein erster auf diese Frage zielender Versuch geschah mit Natriumäthylmercaptid (C_2H_5SNa [1]). S. Tab. S. 421 u. 422.

Meine Erwartung in Bezug auf das Verhalten des Schwefels bei Natriumäthylmercaptid ist nicht erfüllt worden, da sich eine deutliche Vermehrung der Schwefelsäure gezeigt hat; und obwohl beim zweiten Versuche auch eine Zunahme der Eiweisszersetzung bis zu ungefähr $1/_{10}$ des Ganzen entstand, so war doch nach Verabreichung der Substanz die Schwefelsäurezunahme viel zu gross, als dass sie auf diese Weise erklärt werden konnte, und sie dürfte nur der Oxydation des Mercaptids zuzuschreiben sein.

Da die im oben erwähnten Falle gebrauchte Hündin eine sehr alte war, so habe ich einen weiteren Versuch mit einer jungen kräftigen Hündin gemacht und statt Natriumäthylmercaptid, Aethylmercaptan gebraucht. S. Tab. S. 423.

Die Tabelle bestätigt die mit Natriumäthylmercaptid erhaltenen Ergebnisse, und setzt es ausser Zweifel, dass die SH Gruppe, auch noch in einer Substanz mit der Constitution $C_nH_{2n+1}SH$, in dem Organismus derartig oxydirt werden kann, dass der Schwefel sich, wenigstens theilweise, in Schwefelsäure verwandelt.

Durch das Aethylmercaptan wurden deutliche physiologische Symptome erzeugt. Um 11,30 Vorm. wurden 1,0219 gr eingegeben. und um 12,45 Nachm. wollte die Hündin nicht fressen und war sehr träge und schläfrig. Die Zunge hatte eine tief dunkelblaue Färbung. Um 3,30 Nachm. waren alle diese Symptome verschwunden, das Thier frass und schien vollkommen gesund.

Wenn wir jetzt zwischen der im Organismus zu Schwefelsäure oxydirten Schwefelmenge bei Isäthionsäure, und der bei den

1) Dass bei den Mercaptiden die -SM Gruppe, bezüglich der Oxydation des Schwefels im Körper, gleich wie die -SH Gruppe bei den Mercaptanen sich verhalten würden, wäre gewiss zu erwarten.

	Dosis gr	Schwefelmenge in der Dosis gr	Absorbirte Schwefelmenge gr	Ausgeschiedene Schwefelmenge in Form von Schwefelsäure gr	Ausgeschiedene Schwefelmenge in Form von Schwefelsäure %		
Carbaminthioglycolsaures Kalium	2	0,3699	0,2540	0,1840	72,4	Per os	Smith
„ „	2	„	0,1780	0,1290	72,4	Subcutan injicirt	Smith
Carbaminthiosäureäthylester	2,5	0,7619	0,2484	0,2041	82,1	Per os	Smith
„	1	0,3047	0,2236	0,1246	55,7	Per os	Smith
Natriumäthylmercaptid	1,5926	0,6067	0,3350	0,1800	53,7	Per os	Smith
„	4,9896	1,9008	0,8964	0,3366	37,5	Per os	Smith
Aethylmercaptan	1,0219	0,5274	0,1340	0,0940	70,2	Per os	Smith
Cystein	2,02	0,5341	—	—	66,6	Per os	Goldmann
Isäthionsaures Natron	9	1,9459	—	—	29,2	Pe ros	Salkowsky
„ „	2	0,4324	0,3696	0,0730	19,7	Subcutan injicirt	Smith

SH enthaltenden Substanzen einen Vergleich machen, so ergiebt sich dieselbe als bedeutend geringer bei ersterer als bei letzterer. S. Tab. S. 425.

Die Zahlen, welche die bis zu Schwefelsäure oxydirte Schwefelmenge derselben Substanz in verschiedenen Versuchen darstellen, weichen manchmal von einander ab. Dieses lässt sich zweifellos theilweise der Thatsache zuschreiben, dass es wegen der normalen Schwankungen in der Schwefelausscheidung nicht möglich ist, mit absoluter Sicherheit die Quantität der eingegebenen Substanz zu bestimmen, welche absorbirt worden ist. Die eingegebene Menge würde auch nicht ohne Einfluss bleiben, und ebensowenig die Eigenthümlichkeit des Individuums, denn bei Verabreichung von Carbaminthiosäureäthylester an zwei verschiedene Hündinnen betrug die Oxydation des Schwefels zu Schwefelsäure in einem Falle 82,1 %, und im anderen 55,7 %. Die Hündin, bei welcher die geringste oxydirte Menge entstand, war, wie schon gesagt, sehr alt, und da dasselbe Thier das Natriumäthylmercaptid einnahm, so liegt der Gedanke nahe, dass vielleicht hier die Ursache zu suchen sei, warum die Schwefelsäurezunahme niedriger beim Mercaptid als beim Mercaptan war. Eine Thatsache wenigstens dürfte man als durch die letzte Tabelle festgestellt ansehen, nämlich, dass die Proportion von Schwefel, welche zu Schwefelsäure oxydirt worden ist, bei Isäthionsäure viel geringer als bei den anderen untersuchten Substanzen ist: also in Salkowsky's Versuche 29,2 %, und in dem meinen 19,7 %, während die nächst niedrigste in der Reihe 37,5 %, und die übrigen abgerundet 53 %, 55 %, 66 %, 70 %, 72 % und 82 % sind.

Aus obigen und meinen vorigen Versuchen geht hervor, dass Mercaptane sowohl als Thiosäuren im Körper eingeführt, oder was dasselbe ist, durch Eiweisszersetzung im Organismus entstehend, Schwefelsäure im Harn liefern können; doch geben die Versuche keine Erklärung für die merkwürdige Thatsache, dass die Oxydation des Aethylmercaptans innerhalb und ausserhalb des Körpers eine ganz verschiedene ist — dass die Bindung zwischen dem Schwefel und dem Kohlenstoff im ersteren Falle gelöst wird und im letzteren nicht. Eine Mittheilung über diese Frage werde ich mir erlauben bald herauszugeben.

Herrn Professor Arnold spreche ich von ganzem Herzen nochmals meinen besten Dank aus.



